

## SUCCÉDANÉS DU SANG

**Professeur K. Lang**

Directeur de l'Institut de Physiologie et de Chimie biologique  
de l'Université Gutenberg de Mainz

CPYRGHT

Congrès de l'Association des Chirurgiens rhénans  
le 19 et 20 octobre 1951 à Würzburg

La guerre et l'après-guerre amenèrent les savants de tous les pays à étudier tout spécialement les problèmes des succédanés du sang. Ils approfondirent non seulement les recherches sur les produits déjà connus, mais firent des essais sur toute une série d'autres corps susceptibles de servir de succédanés. En même temps ils étudièrent de nouvelles possibilités d'application des succédanés du sang et delimitèrent les indications de chacun d'eux.

Les trois indications essentielles des succédanés sanguins sont: remplacement du liquide, remplacement des protides, remplacement du fer.

L'indication la plus importante et la plus ancienne des injections intra-veineuses est la remplacement du volume de liquide, qui a sauvé d'innombrables vies humaines. Les causes en sont les suivantes:

Remplissage du système vasculaire dans des cas où la diminution du volume de sang circulant a provoqué une interruption de la circulation sanguine (shock et collapsus). Cette diminution de volume de sang circulant est provoquée soit par une hémorragie externe, soit par une lésion des capillaires amenant un passage de liquide et de plasma dans les tissus (brûlures, gelures, shock traumatique, inflammation des séreuses). Mais le déséquilibre entre le volume de sang circulant et la capacité du système vasculaire peut aussi résulter d'une diminution du tonus de certains vaisseaux amenant une augmentation de la capacité du système vasculaire. Dans tous ces cas il ne s'agit pas de la perte ou du remplacement des Erythrocytes, mais avant tout du rétablissement durable d'un volume sanguin suffisant.

Dorénavant notre produit Subsido sera vendu sous le nom **SUBSIDAL**

Comme l'indication principale d'un succédané sanguin sera toujours le remplissage prolongé du système vasculaire, on ne parlera dans la suite que des sérums répondant à cette indication, c'est-à-dire des succédanés sanguins proprement dits.

Le nombre des produits proposés comme succédanés du sang est excessivement grand (voir tableau). Mais quelques-uns seulement se sont avérés vraiment efficaces et sont d'un emploi courant. Nous parlerons uniquement de ces derniers.

#### Tableau des principaux succédanés sanguins

- 1) Solutions salines:
  - Sérum physiologique,
  - Solution de Tyrode,
  - TUTOFUSINE etc.
- 2) Solutions à colloïdes:
  - a) colloïdes biologiques,
    - Sérum humain, Plasma sanguin, Séralbumine,
    - Sérums d'animaux privés de leurs antigènes,
    - Globine, Hémoglobine,
    - Caséine etc.
  - b) colloïdes non biologiques,
    - Gomme arabique,
    - Pectine,
    - Solutions de Polysaccharides,
    - Solutions d'autres colloïdes synthétiques.
- 3) Solutions agissant sur les capillaires sanguins.
  - SUBSIDON.

Le succédané du sang le plus ancien est le sérum physiologique, mais qui est seulement physiologique en ce sens qu'il présente la même pression osmotique que le sang. Par toutes ses autres propriétés il diffère beaucoup de la composition du sang. Les cellules du corps humain nécessitent d'autres minéraux que le sodium et le chlore (K, Ca, Mg, PO<sup>4</sup>, etc.). Aussi l'administration de la solution pure de chlorure de sodium provoque des lésions organiques visibles à l'anatomie. Les solutions qui contiennent tous les ions dans la proportion dans laquelle ils figurent dans le sang, tel que la solution de Ringer ou le Tutofusin (une solution salée, stérile, prête à l'emploi et de conservation indéfinie), très employés en physiologie, sont de beaucoup préférables. Mais une solution saline pure ne permettra jamais qu'un remplissage très

limité du système vasculaire, même avec des capillaires intacts. Leur injection dilue les protéides du sang, dont le rôle est entre autres de retenir le liquide dans les vaisseaux. Le liquide injecté transfuse donc rapidement dans les tissus. Des expériences sur des animaux, la perfusion d'un membre ligaturé par exemple, le montrent facilement. Le sérum physiologique injecté dans un membre isolé par une ligature, provoque rapidement un oedème très important.

Pour obtenir un remplissage durable du système vasculaire, il est nécessaire soit d'ajouter un colloïde qui retiendra l'eau, soit de modifier la perméabilité des capillaires, comme c'est le cas pour un nouveau succédané sanguin, le SUBSIDON.

L'utilisation de sérums sanguins à colloïdes se base sur le fait que la pression osmotique de la solution colloïdale, qui, chez l'homme se situe normalement entre 350 et 400 mm, est un facteur important pour la durée de séjour du liquide dans le système vasculaire.

On pensa tout d'abord à employer des colloïdes déjà présents dans le corps. Le sérum et le plasma sanguins conservés constituent le succédané idéal. La conservation du sérum et du plasma sous forme liquide ou desséchée, avec élimination des facteurs conditionnant les groupes sanguins, fut conçue et réalisée pendant la guerre d'une part par les Professeurs *Lang* et *Schwiegk*, d'autre part par des savants américains, indépendamment les uns des autres. Dans l'institut dirigé par le Prof. *Lang* environ un million et demi de personnes donnèrent du sang pour la fabrication de sérum conservé pendant la guerre. Aux U.S.A. il y en eut dix fois plus. La préférence à donner soit au sérum soit au plasma conservé, relève uniquement de considérations techniques. Leur valeur est la même. De nombreux compte-rendus que nous n'examinerons pas de plus près, attestent les bons résultats obtenus avec les conserves de sérum et de plasma. Le sérum desséché, de même que le sérum conservé liquide, sont excellents et stables pendant de longues années. Les conserves de sérum liquide sans adjonction d'antiseptique, n'ont présenté aucune altération visible des protéines, même après six ans de conservation à température normale et ceci sans mesure de précaution spéciale. L'électrophorèse donna des résultats normaux et le taux de protéines actives (ferments) était identique à celui du sérum frais.

Le sérum et le plasma conservés donnent dans une faible proportion des réactions secondaires qui sont surtout de caractère allergique. Le pourcentage des réactions secondaires est cependant moins élevé que

dans l'emploi de sang total. On a essayé de diminuer encore davantage le nombre de ces réactions, en n'employant non pas le plasma total, mais seulement une fraction, la plasmalbumine qui, de tous les protéides sanguins, présente les propriétés antigènes les plus faibles. D'autre part la plasmalbumine possède la pression osmotique la plus élevée. La globuline ne joue pour ainsi dire pas dans la pression osmotique normale du sang. Dans ces conditions on pourrait même songer à utiliser une plasmalbumine d'origine animale. La préparation de solutions d'albumines très pures utilisables comme succédané sanguin, a été mise au point par *Cohn* et ses collaborateurs. Cependant, pour des raisons que nous n'avons pas à discuter ici, l'utilisation d'albumine comme succédané sanguin n'a pu être réalisée dans la pratique.

Les transfusions de plasma et de sérum présentent, à côté du remplissage du système vasculaire, un autre avantage très important, l'apport d'albumines. Chaque traumatisme est accompagné d'une perte de protéines, qui, d'après *Wachsmuth*, *Duesberg* et de nombreux autres observateurs, peut être très importante. Par l'injection de sérum, les symptômes de la carence en protéines (guérison retardée des plaies, hémato-génèse lente), disparaissent rapidement et d'une façon durable. Une protéine injectée peut remplacer complètement une protéine ingérée. C'est pour cette raison que le sérum et le plasma sont, par principe, des succédanés supérieurs à tous les colloïdes étrangers.

Mais la fabrication des conserves de sérum et de plasma est compliquée et onéreuse. D'autre part on est tributaire de la présence d'un nombre suffisant de donneurs de sang. C'est pour cette raison que différents auteurs ont essayé de désantigéniser du sérum animal qui est plus facile à trouver et meilleur marché, et de le rendre ainsi utilisable pour l'homme. Cette désantigénisation peut se faire par méthodes physiques (chauffage) ou chimique (traitement par le formol ou des cétènes). *Lengenhagger* a inauguré le chauffage en présence d'une grande quantité de glucose, qui détruit la spécificité du sérum animal. Mais nous avons pu observer l'apparition de nouveaux caractères antigènes, dirigés contre les albumines chauffées, et un abaissement presque total de la pression osmotique colloïdale. Ces considérations, parmi beaucoup d'autres, ont rendu impossible l'emploi pratique de sérum animal désantigénisé par chauffage.

La méthode de désantigénisation la plus employée est celle par le formol (à haute ou basse température). L'action du formol sur les protéines aboutit à l'abolition quasi totale des propriétés antigènes primitives. Mais par le blocage des fonctions amines, l'établissement de

liaisons entre diverses molécules de protéines, l'action du formol produit des changements très importants des propriétés chimiques et physiques. L'organisme ne peut plus guère décomposer ces protéines formolées par ses enzymes et se comporte vis-à-vis d'elles comme vis-à-vis de corps étrangers. L'action des sérums animaux désantigénisés sur la circulation sanguine est sans conteste bonne. Ils peuvent remplir les capillaires d'une façon durable. Mais l'emploi de protéines formolées est dangereux. On observe l'action toxique tout d'abord par des pertes de poids brusques. En plus de cela nous enregistrons des troubles des fonctions rénales (anurie plus ou moins longue), dus à des transformations des cellules rénales, transformations visibles histologiquement. Des changements histologiques furent aussi constatés dans le foie. Ces réactions semblent être dues à la dissociation difficile des protéines formolées par les enzymes des cellules. L'acétylation des protéines présente également certains dangers. L'utilisation de protéines transformées, que ce soit du sérum animal désantigénisé ou une autre protéine transformée chimiquement, comme par exemple la caséine, est à considérer comme dangereuse et absolument à déconseiller.

Le premier colloïde non biologique employé comme succédané sanguin était la gomme arabique. Ces solutions semblaient tout d'abord réaliser tous les espoirs qu'elles avaient donnés. Mais les observations faites plus tard, tout en montrant que l'appareil vasculaire était rempli d'une façon durable et parfaite, montrèrent aussi que la gomme arabique était abondamment stockée dans les organes, comme le foie, où on la trouve encore après de nombreuses années et où elle occasionne d'importants changements anatomiques. On découvrit ainsi une difficulté essentielle dans l'utilisation de colloïdes non biologiques. Pourtant, à première vue, leur emploi semblait prometteur: facilité d'approvisionnement, faible prix de revient, facilité de stérilisation et de conservation, absence complète de réactions allergiques ou d'autres réactions d'immunité. Mais si leur poids moléculaire détermine une pression osmotique suffisante et permet ainsi un séjour suffisamment long dans le système sanguin, ils ne sont pas attaqués par les enzymes de l'organisme, sont évacués très difficilement et doivent donc être stockés quelquepart dans les tissus, surtout dans le système réticulo-endothélial. Une autre complication découle parfois de leur viscosité, qui ne doit pas être supérieure à celle du sang.

La difficulté dans la fabrication des colloïdes non biologiques consiste à obtenir des produits ayant toujours le même degré de polymérisa-

Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280001-8

tion et un poids moléculaire convenable. De nombreux auteurs, en parlant de certains colloïdes synthétiques, mettent en évidence que ces derniers sont parfaitement tolérés et qu'ils remplissent le système vasculaire d'une façon durable. En relativement peu de temps un grand pourcentage de la substance administrée (à peu près 60 à 90 % en 5 jours) est éliminé par les urines. Il s'agit là des fractions dont le poids moléculaire est le plus faible. Par contre un pourcentage non négligeable de la substance reste plus longtemps dans l'organisme. De nombreux savants ont constaté en commun accord, par des essais sur des animaux, que ces substances sont stockées. Dans la rate, les ganglions lymphatiques, les os, les glandes surrénales, en faible proportion aussi dans le foie et dans le thymus, ce stockage est mis en évidence par la formation de cellules d'écume. Cependant d'après F. Barfuss et O. Eichler ces fixations se résorberaient de nouveau peu à peu. D'autres savants ont mentionné une légère atrophie testiculaire, un gonflement de l'épithélium rénal et de l'épithélium du plexus cervical. Ces corps peuvent provoquer en outre une très grande augmentation de la vitesse de sédimentation qui peut durer parfois pendant des semaines. Tous les colloïdes non biologiques ont la propriété commune de diminuer le taux des protéines sanguines et de retarder, après une perte de sang, l'arrivée de nouvelles protéines, parce qu'ils peuvent se substituer aux protéines sanguines pour certaines fonctions (production de la pression osmotique, fonction de véhicule). Pourtant ils ne peuvent remplir une grande partie des fonctions, en particulier celle très importante de la nutrition de toutes les cellules. Les dernières conséquences de leur action sur le métabolisme des protides et des protéines du plasma ne sont pas encore connues.

Un jugement définitif sur la valeur des colloïdes synthétiques n'est pas encore possible aujourd'hui, car, malgré un très grand nombre d'expériences faites à ce sujet, on ne peut se prononcer avec certitude sur la nocivité ou l'innocuité des accumulations observées.

Il existe une autre possibilité de retenir le liquide injecté dans la circulation et de remplir le système vasculaire d'une façon durable. Pour cela on additionne la solution à injecter d'une substance qui diminue la perméabilité des capillaires. Le nouveau succédané sanguin SUBSIDON est basé sur ce principe. Il contient une substance à action sélective sur les capillaires, la Rutine, issue du règne végétal, qui, d'après beaucoup d'auteurs, est identique à la vitamine de perméabilité (vitamine P), depuis longtemps recherchée. La Rutine a la propriété de

Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280001-8

diminuer la perméabilité des membranes animales. De toxicité nulle (LD 50 = 4 gr/kg), elle n'est pas stockée par l'organisme.

Un sérum physiologique injecté dans le système vasculaire n'y séjourne pas. Pendant l'injection de sérum physiologique dans un membre ligaturé, l'exsudat des capillaires s'accumule dans les tissus et y produit un oedème important. Les reins, chez un animal intact, évacuent le liquide après peu de temps. Par contre quand on emploie du SUBSIDON, donc une solution isotonique et isoionique à base de Rutine, le liquide persiste dans le système vasculaire. A la suite d'une injection dans un membre ligaturé, il ne se produit aucun oedème, ou tout au plus oedème minime, et chez l'animal intact la diurèse n'augmente pas. Quand, après d'abondantes saignées, on remplace chez les animaux le volume de sang perdu par du SUBSIDON, on remplit le système vasculaire d'une façon durable: la tension artérielle reste élevée. La détermination du volume de sang circulant par Evans-Blue montre que le volume de sang atteint par l'injection de Subsidon reste pratiquement constant. Dans ces essais le SUBSIDON maintient la tension artérielle et le volume sanguin constants jusqu'au moment où l'hématogénèse, par l'arrivée de protéides et de sérum, élimine tout danger de collapsus. Les animaux survivent par conséquent à d'importantes saignées, quand on leur injecte du SUBSIDON. Un facteur limitatif sera naturellement une hémorragie tellement importante que, par manque d'érythrocytes, l'approvisionnement en Oxygène de l'organisme soit mis en défaut. Comme le SUBSIDON ne contient pas de colloïdes, la régénération d'un sang de composition normale n'est pas retardée. Le SUBSIDON n'influe ni la vitesse de sédimentation, ni la coagulation du sang.

Le SUBSIDON diminue même la perméabilité de capillaires endommagés. On peut donc aussi remplir le système vasculaire d'une façon durable après un shock histaminique. De nombreux auteurs ont rapporté que la Rutine, par son action imperméabilisante sur des capillaires, est un préventif contre l'action nocive des rayons (Rayons X ou radiations de corps radioactifs). Un grand pourcentage des animaux traités par le SUBSIDON a survécu à une dose de rayons qui, sans ce traitement, eut été mortelle. C'est à cette même propriété de la Rutine qu'il faut attribuer la diminution des réactions allergiques.

Cette propriété de la Rutine d'éviter les lésions des parois capillaires par des facteurs chimiques ou physiques, joue un rôle capital dans l'emploi du SUBSIDON comme succédané sanguin. Il est un fait reconnu que des tissus détruits ou lésés provoquent la formation d'Histamine

ou de substances analogues, qui augmentent d'une façon considérable la perméabilité des capillaires. Le système vasculaire est donc doublement mis à contribution: une fois par la perte de sang, une autre fois par une perte de liquide par suite de lésions des capillaires. Le SUBSIDON, en plus de toutes ces propriétés réduit fortement ou même évite complètement les réactions secondaires toujours possibles au moment d'une transfusion sanguine ou d'une injection de plasma.

L'importance du SUBSIDON ne s'arrête donc pas au remplissage du système vasculaire. Grâce à son action sur les capillaires, il préserve la circulation sanguine de corps qui provoquent une perméabilité pathologique des capillaires et en conséquence un effondrement de la circulation sanguine par suite du passage du sérum dans les tissus. Pour éviter ces difficultés, une injection de SUBSIDON complètera favorablement la transfusion de sang.

Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280001-8

Clinique chirurgicale de l'Université de Freiburg  
(Directeur: Professeur E. Rehn)

## Le SUBSIDON un nouveau succédané sanguin et son utilisation en chirurgie

CPYRGHT

par le Docteur E. G. Kanick

Congrès de l'Association des Chirurgiens rhénans du 19 octobre 1951 à Würzburg

Ma communication concerne les résultats de recherches effectuées avec le SUBSIDON sur des malades de la clinique chirurgicale de l'Université de Freiburg.

**Seule la méthode hémodynamique quantitative** permet un jugement exact de la façon dont un succédané sanguin remplit le système vasculaire. Nous avons donc expérimenté l'action du SUBSIDON par la méthode de Brömser-Ranke, Wezler et Böger sur l'appareil circulatoire de 47 malades en traitement chirurgical\*).

Le SUBSIDON fut chauffé à la température du corps et injecté par perfusion lente à la vitesse habituelle. Aucun de ces malades traités par le SUBSIDON ne présenta de signes d'allergie générale ou localisée. Trois de ces 47 malades se trouvaient visiblement dans un état de shock très grave et irréductible et ne réagissent pas au SUBSIDON.

A présent je voudrais vous démontrer par l'étude de quatre cas, la façon dont le SUBSIDON remplit le système vasculaire. Le temps me manque pour vous présenter un plus grand nombre de diagrammes, mais ceux présentés ci-dessous sont absolument typiques pour l'action du SUBSIDON.

Ce diagramme représente le contrôle dynamique de la circulation d'un malade qui a subi une résection de l'estomac. On constate après l'opération une tension artérielle basse, un volume à la systole et un volume à la minute faibles, en même temps qu'un pouls élevé et une forte résistance au courant, signe d'un **rétrécissement de la périphérie.**

\*) L'analyse physique de la circulation sanguine, mise au point par Brömser et Ranke, nous a offert des possibilités complètement nouvelles. Elle est basée sur la théorie de Franke et de ses disciples, d'après laquelle les grandes artères fonctionneraient comme des réservoirs d'air. Comme l'artériogramme obtenu par l'ancienne méthode présentait de nombreux désavantages, une nouvelle sphygmographie fut élaborée; elle est déjà pratiquée en Allemagne dans presque toutes les grandes interventions chirurgicales. Le sphygmogramme est transmis à l'électrocardiographe par des récepteurs cristallins fixes reliés à des amplificateurs à lampes.

Il faut donc un électrocardiographe à trois systèmes d'enregistrement indépendants. Plusieurs maisons en Allemagne livrent de tels appareils. On peut alors enregistrer la durée de pulsation de la systole et de la diastole ainsi que la fréquence de l'onde sanguine qui est une donnée très importante. Grâce à ces valeurs, et en application des formules de Brömser, Ranke, Wezler et Böger, on peut déterminer le volume à la systole, le volume à la minute, l'élasticité artérielle et la résistance au courant dans les capillaires.

Sans doute, et comme les physiologistes l'ont toujours fait remarquer, ces données ne sont pas des valeurs absolues. Cependant, dans l'ensemble, et si l'on prend en considération que leur déviation de la normale correspond à un certain état de la circulation sanguine, elles nous donnent une image exacte de l'état circulatoire du malade.

Approved For Release 1999/09/10 : CIA-RDP83-00423R001100280001-8

D'ici notre produit Subsidon sera vendu sous le nom S.T.U.S.T.A.I.



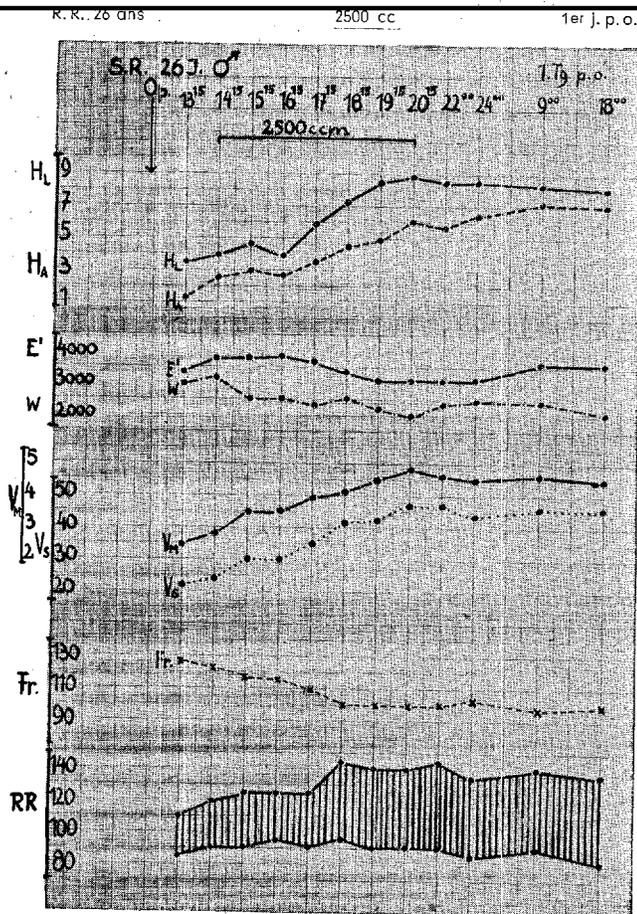


Fig. 2: S. R. 26 ans, Carcinome de l'estomac, Résection subtotale de l'estomac.

$H_L$  == rendement du cœur mesuré en  $10^6$  erg/sec  
 $H_A$  == travail du cœur mesuré en  $10^6$  erg  
 $E'$  == élasticité artérielle mesurée en  $\text{dyn/cm}^5$   
 $W$  == résistance au courant dans les capillaires mesurée en  $\text{dyn-sec/cm}^5$   
 $V_M$  == volume à la minute mesuré en litres  
 $V_S$  == volume à la systole mesuré en cc  
 $F_r$  == fréquence du pouls en minutes  
 $RR$  == tension systolique et diastolique mesurée en mm Hg  
 Op == début de l'opération  
 1er j.p.o. == 1er jour après l'opération  
 2500 cc == injection de 2500 cc de SUBSIDON

Nous observons le même diagramme que précédemment, chez un malade ayant subi une résection subtotale de l'estomac. Après l'opération nous enregistrons une **centralisation nette de la circulation sanguine**, donc une amplitude très faible de la tension artérielle, des volumes très petits, une haute fréquence des pulsations et une diminution de la circulation périphérique qui se manifeste par une augmentation importante de la résistance au courant. Après une injection de SUBSIDON on observe là aussi un changement très favorable de l'état de la circulation sanguine, changement qui se traduit par une

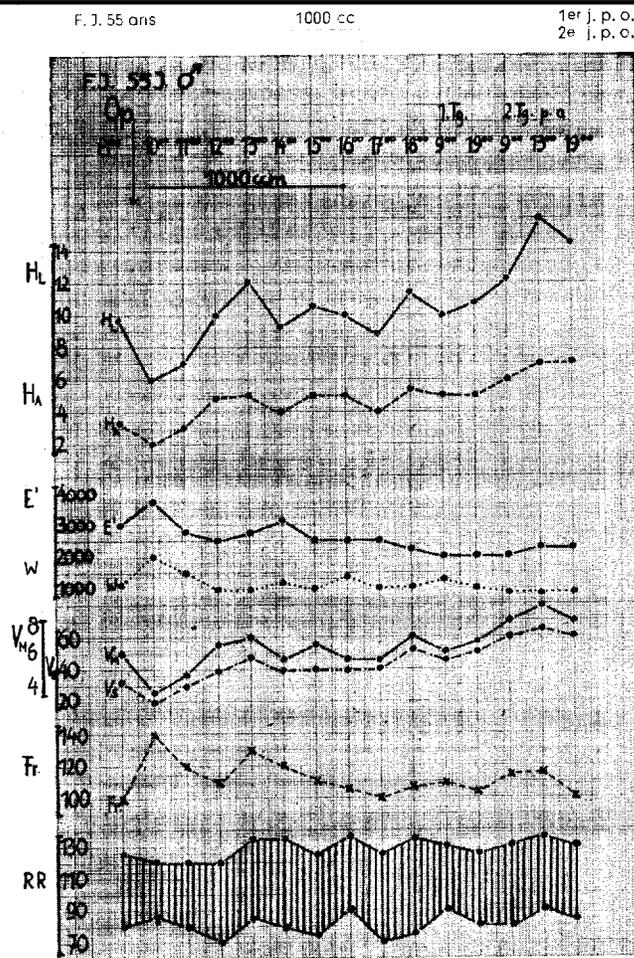


Fig. 3: F. J. 55 ans, Ulcère calleux de la petite courbure, Billroth II.

HL == rendement du cœur mesuré en $10^6$ erg/sec	V <sub>S</sub> == volume à la systole mesuré en cc
H <sub>A</sub> == travail du cœur mesuré en $10^6$ erg	Fr == fréquence du pouls en minutes
E' == élasticité artérielle mesurée en $\text{dyn}/\text{cm}^5$	RR == tension systolique et diastolique mesurée en mm Hg
W == résistance au courant dans les capillaires mesurée en $\text{dyn-sec}/\text{cm}^5$	Op == début de l'opération
V <sub>M</sub> == volume à la minute mesuré en litres	2.Tg.p.o. == 2e jour après l'opération
	1000 cc == injection de 1000 cc de SUBSIDON

Ce diagramme présente une très grande analogie avec les graphiques précédents. Avant l'opération l'état de la circulation sanguine est bon, mais, après le shock anesthésique, nous assistons à un **collapsus cardiaque** mis en évidence par le graphique. Grâce au SUBSIDON, l'état de shock disparaît et la circulation sanguine se régularise. Cet état favorable se maintient **pendant les 2 premiers jours qui suivent l'opération**, ainsi qu'on le constate en contrôlant la circulation

R. I. 18 ans 3000 cc

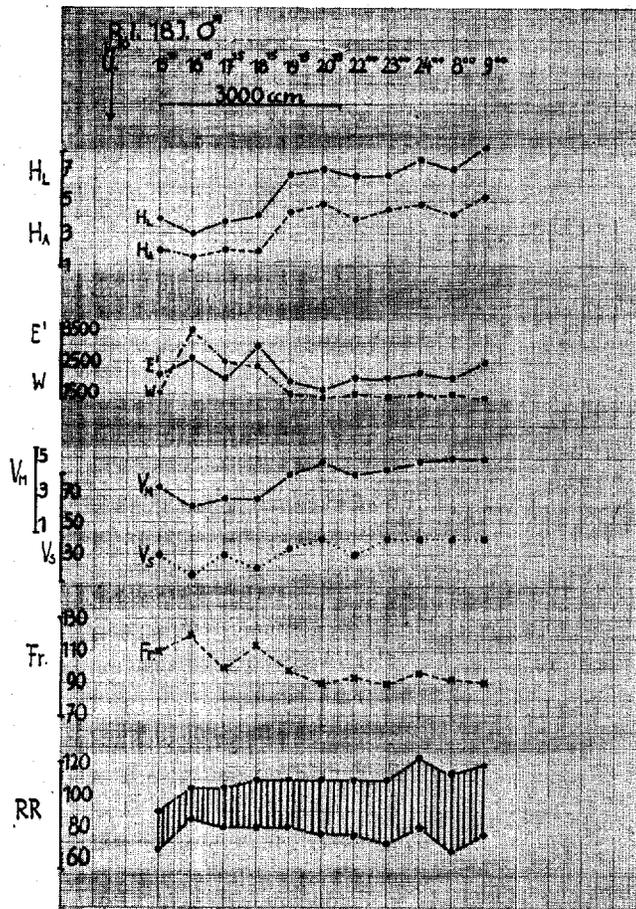


Fig. 4: R. I. 18 ans, Déchirure du foie consécutive à un accident de motocyclette.

$H_L$ = rendement du cœur mesuré en $10^6$ erg/sec	$V_S$ = volume à la systole mesuré en cc
$H_A$ = travail du cœur mesuré en $10^6$ erg	$F_r$ = fréquence du pouls en minutes
$E'$ = élasticité artérielle mesurée en $\text{dyn cm}^5$	$RR$ = tension systolique et diastolique mesurée en mm Hg
$W$ = résistance au courant dans les capillaires mesurée en $\text{dyn-sec/cm}^5$	Op = début de l'opération
$V_M$ = volume à la minute mesuré en litres	3000 cc = injection de 2500 cc de SUBSIDON

Ci-dessus le diagramme d'un malade atteint d'une déchirure du foie: **centralisation très prononcée de la circulation sanguine** (Collapsus cardiaque) qui disparaît comme précédemment après l'administration de SUBSIDON; on obtient grâce à ce médicament une normalisation générale de l'état de la circulation sanguine. Une fois l'état de shock passé, le diagnostic clinique a été confirmé par une laparotomie.

Le SUBSIDON nous apparaît donc comme un succédané sanguin **permettant un remplissage parfait du système vasculaire**, et qui semble tout indiqué pour combattre ou éviter les états de shock ou de collapsus. Les seuls cas où le SUBSIDON est resté sans effet étaient des états de shock irréductibles (la réaction des vaisseaux est alors si faible qu'aucun médicament n'agit plus), soit des cas où le transport du liquide n'était plus assuré; dans ces cas le SUBSIDON lui aussi est parfois resté sans effet. Si dans les cliniques et les grands hôpitaux ce sera le sang, sous forme de sang frais ou sous forme de sang conservé qui gardera le rôle prépondérant dans la lutte contre le shock, on pourra, dans des situations et des cas spéciaux, avoir recours au SUBSIDON **sans la moindre crainte**. Mais c'est surtout pour les hôpitaux de moindre importance, ne disposant pas d'un centre de transfusion sanguine, que le SUBSIDON sera le **remède idéal**, permettant d'éviter et de combattre le shock et le collapsus, ainsi que leurs conséquences fatales.

C 28357

## Sonderabdruck

aus „Langenbecks Archiv und Deutsche Zeitschrift für Chirurgie“, Band 273 (1953),  
Sitzungsbericht der 69. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom  
16.—19. April 1952

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG  
(Nicht im Handel)

CPYRGHT

**H. KOCH-Erlangen:** Eine soeben in der „Medizinischen Zeitschrift“ veröffentlichte Arbeit aus dem Frankfurter Institut für gerichtliche Medizin beschäftigt sich mit dem aus Tierserum hergestellten Blutersatzmittel „Adaequan“. Mit seinem Endresultat steht der Verfasser im Gegensatz zu den heute gemachten Ausführungen und den Untersuchungsergebnissen des Herrn GRÜNING. Eine nutzbringende Anwendungsmöglichkeit wird in der Arbeit dem Adaequan abgesprochen, weil es angeblich antigene Eigenschaften besitze und weil wegen einer unphysiologischen Eiweißkomponente ein Effekt nicht zu erwarten sei. Diese Behauptungen stützen sich im wesentlichen auf theoretische Überlegungen und auf insgesamt 6 Tierversuche, die nach unserer Ansicht hinsichtlich einer zielbewußten und damit beweiskräftigen Methodik zu wünschen übriglassen. Bei objektiver kritischer Betrachtung fehlt diesen Untersuchungen, besonders den Tierversuchen, das Präzise. Die Urteilsfindung über das Präparat krankt außerdem in erster Linie daran, daß das entscheidende Problem weder mit Hilfe von klinischen Versuchen noch Infusionsversuchen bei Tieren angegangen wurde. Ein negatives oder positives Urteil kann nur dann abgegeben, wenn man sich klinisch damit beschäftigt hat und wenn die dabei auftauchenden strittigen Fragen gemeinsam vom Kliniker und Serologen beleuchtet werden.

Die Frage der Verwendungsmöglichkeit eines derartigen aus artfremdem Material hergestellten Präparates haben wir in unserer Klinik seit mehr als 1 Jahr eingehend überprüft. Unsere Ergebnisse, die ich der beschränkten Redezeit wegen in einer Tabelle zusammengefaßt habe, decken sich mit denen des Herrn GRÜNING, sie weichen aber gewaltig, wenn nicht sogar restlos, von den nach unserer Ansicht fehlerhaften Schlußfolgerungen der obenerwähnten Arbeit ab.

Die klinische Praxis ergibt folgendes Bild, das in keiner Weise auf eine mangelnde Verträglichkeit schließen läßt.

Tabelle. *Adaequan-Infusionen.*  
500 Amp. bei 115 Kranken.

Infusionen	Kranke	Reaktion	
1 mal	21	2	Durchschnittsdosis etwa 1000 cm <sup>3</sup> je Pat. Einmalige Maximaldosis bis 1000 cm <sup>3</sup> Gesamthöchstdosis 3500 cm <sup>3</sup> Lebensalter: 2—72 Jahre Infusionsintervalle: 2 Tage bis 1/2 Jahr Vollbluttransfusion vorher, zwischen und nachher in 15% der Fälle.
2 mal	19		
3 mal	32	1	
4 mal	20	1	
6 mal	14	1	
8 mal	9		

CPYRGHT

Wir haben mit unserer Infusionsanordnung mit wiederholten und sogar sehr zahlreichen Infusionen Bedingungen geschaffen, die nach den bekannten serologischen Gesetzen zu Anaphylaxien und Sensibilisierungszuständen hätten führen müssen. In keinem Fall haben wir jedoch einen Schockzustand oder sonstige gefährliche Zwischenfälle erlebt. Die angeführten 5 Reaktionen sind harmloser Natur gewesen. Die 2 leichten Formen einer Urticaria, 2 vorübergehenden Temperatursteigerungen auf 38,5 und eine zu Beginn einer Infusion aufgetretene kurzdauernde Unpäßlichkeit sind nach unserer Ansicht einfache hyperergische und nichtantigene, durch artfremdes Eiweiß bedingte Reaktionen gewesen. Zu einem Abbruch der Infusion haben wir uns in diesen Fällen nicht veranlaßt gesehen. Wir haben uns auch nicht gescheut, diesen Kranken nochmals Adaequan einzuverleiben. Irgendwelche sonstige Schäden, auch Spätschädigungen oder Veränderungen an parenchymatösen Organen haben sich nicht ergeben. Ausscheidungsstörungen von seiten der Nieren, wie sie von LANG — allerdings in Zusammenhang mit anderen Serumpräparaten — behauptet wurden, müssen wir verneinen. Zu diesen Ergebnissen kamen wir auf Grund unserer langdauernden und eingehenden Beobachtungen. Zu bemerken ist noch, daß wir den einzelnen Adaequaninfusionen Vollbluttransfusionen zwischengeschaltet haben und daß wir auch vorher und nachher bedenkenlos Blut gaben.

Unsere an 40 Tieren durchgeführten Versuche sind eine weitere Bestätigung der guten Verträglichkeit. Wir haben tierexperimentell auch mit einschlägigen Kreuzversuchen, z. B. Sensibilisierung mit Nativrinderserum, mit Heilserum und Humanserum und anschließenden Adaequaninfusionen, einwandfreie Ergebnisse erhalten. Die gleichen Gesichtspunkte haben wir in unserer klinischen Erprobung beachtet und sie bestätigt gefunden.

Der Effekt des Präparates ist ebenfalls Gegenstand von Erörterungen. Wir sind überzeugt von seiner aufbauenden Wirkung. Es ist uns eindeutig gelungen, den Anforderungen der prä-, intra- und postoperativen Fürsorge gerecht zu werden. Eine wirksame Eiweißkomponente ist mit Sicherheit vorhanden. Unsere elektrophoretischen Untersuchungen, die Elektrophoresergebnisse an verschiedenen anderen Stellen — darunter mit dem großen Tiseliusgerät — sind in laufenden Kontrollen so eindeutig und regelmäßig ausgefallen, daß uns theoretische Einwände nach der Seite der Eiweißkomponente nicht stören.

Die Lösung des Problems „Blutersatzmittel“, ebenso die Beurteilung der Brauchbarkeit, wird nach wie vor Aufgabe des Klinikers sein, der die einzelnen Schwierigkeiten der Vollbluttransfusion kennt, der aber auch abschätzen kann, ob unter Vermeidung einer Vollbluttransfusion ein anderes Ersatzmittel seinen Zweck erfüllen kann.

C 28357

*Sonderabdruck  
aus „Langenbecks Archiv und Deutsche Zeitschrift für Chirurgie“, Band 273 (1953),  
Sitzungsbericht der 69. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom  
16.—19. April 1952*

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG  
(Nicht im Handel)

CPYRGHT

A. LINKE-Erlangen (a.G.): Herr BÜCKLE DE LA CAMP hat in seinem Hauptvortrag das Adacquan gestreift. Ich möchte als Internist kurz dazu Stellung nehmen. Wir haben uns an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen vor der Anwendung beim Menschen mit ausgedehnten Tierversuchen befaßt, um uns ein Bild von der Verträglichkeit und von eventuellen Nebenwirkungen zu verschaffen. Diese Untersuchungen erstrecken sich zum ersten auf die Anaphylaxie und zum zweiten auf die Prüfung der Leber- und Nierenfunktion. Sie sehen zunächst das Ergebnis der Anaphylaxieversuche an Ratten mit Adaequan und Rinderserum. Die Temperatur wurde 2 Std lang alle 15 min gemessen. Mit Rinderserum trat regelmäßig ein anaphylaktischer Schock mit deutlichem Temperatursturz von 39° auf 34° ein. Diese Temperaturkurve zeigt nur 5 Tiere, weil nach Rinderserum bereits nach 1/2 Std 15 Tiere verstorben sind. Bei 20 Adaequan-Ratten trat keine Anaphylaxie und kein Temperatursturz ein. Die Untersuchung der Leber- und Nierenfunktion ergab sowohl beim Tier als auch beim Menschen nach Adaequan keinerlei Schädigung. Die histologischen Untersuchungen bei Ratten, die genau in Angleichung an die Tierversuche von FRIMMER, LANG und PETERS durchgeführt wurden, zeigten nach Rinderserum ausgedehnte Eiweißspeicherungen in den Nieren, während nach Adacquan keinerlei Eiweißspeicherung zu finden war. Auf Grund dieser Versuche sind wir der Meinung, daß die Infusion von Adaequan auch beim Menschen durchgeführt werden kann.

*Sonderabdruck*

*aus „Langenbecks Archiv und Deutsche Zeitschrift für Chirurgie“, Band 273 (1953),  
Sitzungsbericht der 69. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie vom  
16.—19. April 1952*

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG  
(Nicht im Handel)

CPYRGHT

## **XXI. Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage des Blutersatzes beim Menschen durch tierisches Plasma.**

Von

**WERNER GRÜNING-Frankfurt a. M.**

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Frankfurt a. M.  
(Direktor: Prof. Dr. R. GEISSENDÖRFER).

Mit 3 Textabbildungen.

In allen den Fällen, in denen eine Vollbluttransfusion nicht durchführbar oder nicht erwünscht ist, wird die Plasmainfusion der natürlichste Ersatz sein. Beschaffungsmöglichkeit und Preis wirken sich hierbei jedoch besonders ungünstig aus. Deshalb tauchte schon frühzeitig die Frage der Verwendungsmöglichkeit tierischen Plasmas zu Infusionszwecken beim Menschen auf. Trotz vielseitiger Bedenken hat sich in Spanien etwa in den letzten beiden Jahren das MASSONSche Kälberplasma recht ordentlich eingeführt. In Deutschland entspricht ihm etwa das aus Rinderblut gewonnene Präparat „Adaequan“ der Firma Resorba. Wegen der grundsätzlichen Wichtigkeit dieses Problems haben wir die klinische Verwendbarkeit des Adaequans an der Chirurgischen Klinik Frankfurt a. M. bei gleichzeitiger enger Zusammenarbeit mit PETER und HANSER von der Serologischen Abteilung des Paul Ehrlich-Institutes Frankfurt a. M. geprüft, wobei dort die entsprechenden Parallelversuche an Tieren durchgeführt wurden. Es kam uns dabei nicht so sehr darauf an, die auch anderweitig gefundene Verträglichkeit erneut zu bestätigen, sondern bei bestimmten, ausgewählten Fällen das Eiweißbild während und nach der Behandlung möglichst genau zu verfolgen.

Das Adaequan besteht fast ausschließlich aus Albumin. Sie sehen hier (Abb. 1), daß bei der starken Verdünnung von etwa 4,9 auf 0,62% bei der Elektrophorese mit dem Antweiler-Gerät gar keine Globuline mehr nachweisbar sind. Bei Mischung mit Humanalbumin der Behringwerke entsteht eine einzige, homogene Albuminkurve. Dies bedeutet gleiche Wanderungsgeschwindigkeit beider Komponenten im elektrischen Feld, was zwar nicht eine Identität, aber immerhin eine bemerkenswerte Ähnlichkeit voraussetzt.

An Modellversuchen am Tier haben PETER und HANSER das Adaequan mit der Serumkonserve verglichen. Diese war entsprechend der menschlichen Konserve hergestellt. Den Kaninchen wurde zunächst etwa die halbe Gesamtblutmenge entnommen. Sie sehen an diesem Beispiel (Abb. 2), daß alle Kurven zunächst stark absinken und sich auf ein neues Niveau einstellen. In dem obersten Kurvenpaar, das die

Gesamteiweißmenge darstellt, entspricht die im Adaequanversuch gewonnene (ausgezogene Linie) praktisch völlig der bei Infusion einer Serumkonserve (punktierte Linie). Das Albumin muß natürlich nach der Adaequaninfusion prozentual stärker ansteigen, während umgekehrt die  $\gamma$ -Globuline hier kaum ansprechen. Die übrigen Fraktionswerte entsprechen diesen Kurven, sind der Übersichtlichkeit halber jedoch hier weggelassen.

Klinisch haben wir bei 20 Patienten, die mehrmals Adaequaninfusionen erhalten haben, laufend bis mehrere Wochen hindurch das

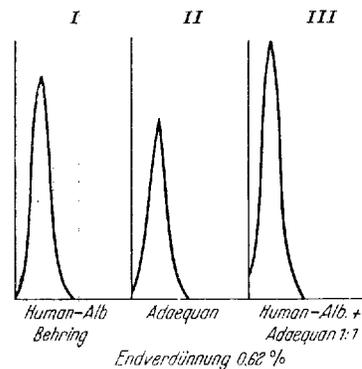


Abb. 1.

Abb. 1. Elektrophoresediagramm nach ANTWEILER. *I* Humanalbumin BEHRING, Endverdünnung 1:32; *II* Adaequan, Endverdünnung 1:8; *III* Mischung von *I* und *II* zu gleichen Teilen. Die Proteinkonzentration in der Küvette betrug demnach während des Meßvorganges bei allen 3 Ansätzen in gleicher Weise annähernd 0,62 %. Sämtliche Verdünnungen wurden mit Michaelispuffer angesetzt.

Abb. 2. Das mittels Elektrophorese untersuchte Verhalten der Serumproteine eines Kaninchens nach Aderlaß und Infusion der gleichen Menge Adaequan (ausgezogene Linie) bzw. Serumkonserve (unterbrochene Linie).

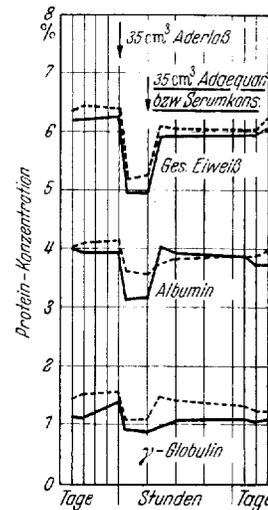


Abb. 2.

Eiweißbild durch Elektrophoreseuntersuchungen, Aus- und Einfuhrbilanzen usw. verfolgt. Die sehr zeitraubenden Untersuchungen lassen sich hier auch nicht annähernd darstellen. Ein kurzes Beispiel gibt die Abb. 3, das von einem 62jährigen Patienten mit einem Unterkiefercarcinom stammt. Am 3. Tage der hier gezeigten Darstellung wurde eine Halbseitenresektion der Mandibula durchgeführt. Sie sehen den operationsbedingten jähen Abfall des Gesamtproteins im Plasma, der sich während der ersten 10 Tage durch Adaequan ausgleichen läßt und erst nach Aufhören der Infusionen seinen Tiefstpunkt in der 3. Woche erreicht. Die Albumine (4. Kurve) fallen gegenüber sonstigen Erfahrungen hier relativ langsam ab, was unseres Erachtens auch auf die Albuminzufuhr in Form von Adaequan zurückzuführen ist. Es ist hier

noch ein interessanter, gesetzmäßig auftretender Nebenfund am Verhalten des A/G-Quotienten während der Operation zu sehen. Er steigt nämlich regelmäßig kurz an, um erst später in gewohnter Weise abzufallen. Das heißt also, daß zu Anfang die Globuline rascher absinken, später aber von den Albuminen übertroffen werden. Vergleichsuntersuchungen mit solchen Patienten, die nur Blutkonserven bzw. Humanalbumin vor bzw. nach operativen Eingriffen erhalten hatten, zeigten

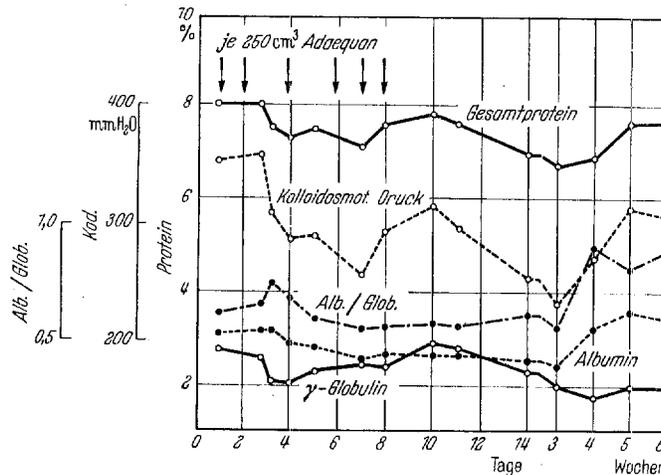


Abb. 3. Das Verhalten der Serumproteine eines 62jährigen Mannes nach Unterkieferhalbseitenresektion wegen eines Carcinoms und 5maliger Adaequaninfusion. Die Proteinkurven wurden elektrophoretisch, die Werte des A/G-Quotienten bzw. des kolloidosmotischen Druckes rechnerisch ermittelt.

die praktische Übereinstimmung der Kurven mit denen bei Adaequaninfusionen.

Anzeichen für eine durch das Adaequan bedingte Nierenschädigung, pathologische Harnbestandteile usw. konnten wir an unserem klinischen Material nicht finden. Auch aus der spanischen Literatur ist uns solches nicht bekannt.

Der Haupteinwand gegen das Adaequan ist die Möglichkeit der Entstehung einer *Anaphylaxie*. Ihr haben wir deshalb besonderes Augenmerk gewidmet. Das Beispiel der Tabelle 1 zeigt eine Gruppe von Meer-schweinchen, die in Abständen von 21—24 Tagen mit Adaequan (Ad) vorbehandelt worden waren. Nachinjektionen von Adaequan, Rinderserum (Rs) oder Menschenserum (Ms) wurden anstandslos vertragen, während das Kontrolltier, das nur Rinderserum erhalten hatte, prompt nach der 2. Injektion starb. Tiere, denen vorausgehend Rinderserum verabreicht worden war, vertrugen Adaequan ohne weiteres. Damit ist bewiesen, daß das Adaequan praktisch frei von Antigenen ist, die gegen

329 W. GRÜNING: Blutersatz beim Menschen durch tierisches Plasma?

es selbst, gegen Rinder- oder Menschenserum sensibilisieren. Auch Präcipitine waren nach Adaequaninfusion weder beim Kaninchen noch beim Menschen gegenüber Adaequan, Rinder-, Hammel- oder Menschenserum vorhanden.

In einem Fall sahen wir allerdings klinisch eine echte Überempfindlichkeit; ohne daß angeblich früher einmal irgendein Serum oder gar Adaequan gegeben worden war. Es handelte sich um einen 16jährigen Jungen, bei dem wegen Bronchiektasen eine

Lobektomie vorgenommen wurde. Er reagierte nach wenigen Kubikzentimetern Adaequan mit Zittern, Schweißausbruch, Beklemmung usw. Erstaunlicherweise waren auch bei ihm der Präcipitinversuch, sowie

der Allergietest negativ. Ob die Überempfindlichkeit in diesem Falle auch, wie CARDUS in Spanien bei einem Einzelfall meint, mit dem reichlich verabfolgten Penicillin zusammenhängt, können wir nicht entscheiden.

Genauere Eiweißbilanzmessungen am Menschen ließen 1—3 Tage nach der Infusion eine leichte Erhöhung der N-Ausfuhr erkennen. Das tierische Eiweiß scheint demnach langsam abgebaut zu werden.

Zusammenfassend glauben wir sagen zu können, daß das Problem der Desantigenisierung des tierischen Plasmas und damit die Verwendungsmöglichkeit beim Menschen zu Infusionszwecken im wesentlichen gelöst ist. Wenn vielleicht auch das Adaequan noch nicht die letzten Möglichkeiten erschließt, so ist dieser Weg doch sicherlich beschreitbar.

Tabelle.

	21 Tage	23 Tage	24 Tage	
	i. v. Injektionen von 1,0 cm <sup>3</sup>			
Meerschweinchen 3 Reaktion	Ad. Ø	Ad. Ø	Ad. Ø	Ad. Ø
Meerschweinchen 6 Reaktion	Ad. Ø	Ad. Ø	Ad. Ø	Rs. Ø
Meerschweinchen 19 Reaktion	Ad. Ø	Ad. Ø	Ad. Ø	Ms. Ø
Meerschweinchen 12 Reaktion	Rs. Ø	Rs. +(nach 1/2min)		